

В О П Р О С Ы Т Е Р А П И И

Патогенетическое обоснование иммунокорригирующей терапии у детей с хроническими соматическими заболеваниями

С. А. Соколов, О. В. Шамшева

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

У 62 из 67 часто болеющих детей с хронической соматической патологией на фоне курсового приема препарата Рибомунил изучен субпопуляционный состав лимфоцитов, уровень концентрации 10 цитокинов в сыворотке крови. Установлена тенденция к снижению цитокинов при сохранении баланса Th1/Th2 клеток, что свидетельствует о благотворном влиянии препарата Рибомунил на иммунную систему и гомеостаз организма. Клиническая эффективность Рибомунила проявляется снижением числа острых респираторных заболеваний и, как следствие, обострений хронических соматических заболеваний.

Ключевые слова: дети с хронической соматической патологией, иммунокоррекция, Рибомунил

Pathogenetic substantiation of immunotherapy in children with chronic physical illnesses

S. A. Sokolov, O. V. Shamsheva

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

Subpopulation of lymphocytes and the concentration level of 10 cytokines in serum were studied in 62 of 67 sickly children with chronic somatic diseases on the background of medical course the drug Ribomunyl. The tendency to reduction of cytokines, while maintaining balance of Th1/Th2 cells has been determined. It indicates beneficial effects of the drug Ribomunyl on the immune system, and homeostasis. Clinical efficacy of Ribomunyl is evident in the reduced number of acute respiratory diseases and, as a consequence, fewer exacerbations of chronic somatic diseases.

Key words: children with chronic somatic diseases, immunotherapy, Ribomunyl

Контактная информация: Соколов Сергей Александрович — аспирант каф. инфекционных болезней №1 РНИМУ; 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, МДГКБ; (499) 236-25-51; Sokolov.serg@mail.ru

УДК 615.37

Высокая частота заболеваемости детей острыми респираторными инфекционными заболеваниями остается серьезной проблемой педиатрии, сохраняющей свою актуальность по сегодняшний день. Дети с хронической соматической патологией составляют группу особого риска по развитию острых инфекционных заболеваний, в том числе респираторного тракта, поскольку у них практически всегда происходит обострение основного заболевания [1]. В настоящее время доказано, что наличие хронического соматического заболевания, которое еще недавно служило противопоказанием, является решающим аргументом в пользу обязательного проведения вакцинации. Не является исключением и прививка против гриппа, безопасность и высокая профилактическая эффективность которой была доказана многими исследователями, в том числе и у лиц с нарушенным состоянием здоровья [2–5].

В основе патогенеза частых респираторных инфекций лежит нарушение иммунной реактивности организма с угнетением местного иммунитета (дисбаланс клеточного и гуморального звеньев иммунитета), являющегося основой противоинфекционного иммунитета [6].

Ранее нами было показано, что у детей с различными хроническими соматическими заболеваниями, часто болеющих ОРЗ, сохраняется баланс Th/Th2-клеток, поддерживаемый в условиях хронического воспаления цитокинами IL-2, IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-5, IL-10. Поддержание это баланса является основной задачей и должно лечь в основу принципа иммунокоррекции часто болеющих детей с различными хроническими соматическими заболеваниями [7].

Гипотеза о наличии Th1/Th2-баланса основывается на различном цитокиновом спектре, продуцируемом данными

субтипами Т-хелперных клеток. Большое количество проведенных исследований указывает на то, что Th1-клетки в основном специализируются на продукции интерферон-гамма (IFN- γ), IL-2 и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), а Th2-клетки продуцируют IL-4, IL-5 и IL-10 [8]. Th1-клетки потенцируют развитие клеточного иммунного ответа, направленного против внутриклеточных патогенов (вирусов и т.д.), онкогеннотрансформированных клеток, посредством индукции цитотоксических реакций, а также стимулируют продукцию IgM и IgG антител В-лимфоцитами. Th2-клетки потенцируют развитие гуморального иммунного ответа против внеклеточных патогенов (в т.ч. бактерий) и многоклеточных паразитов [9].

Воспалительный процесс в верхних дыхательных путях начинается с разрушения эпителия инфекционными агентами. На стадии клинических проявлений острого респираторного заболевания процесс не ограничивается только эпителием, а приобретает системный характер, затрагивающий весь организм, в формировании и регуляции которого принимает участие цитокиновая сеть. В основе развития данной ситуации лежит либо высокая вирулентность возбудителя, либо недостаточность иммунитета. Иммунокоррекция, направленная на разрешение воспаления, должна приводить к восстановлению целостности слизистой ткани. Эти взаимоотношения между клетками иммунной системы, фибробластами и эпителиальными клетками, осуществляемые посредством цитокиновой сети, лежат в основе участия иммунитета в поддержании гомеостаза организма, в том числе и Th1/Th2-баланса [10].

Таким действием обладает комбинированный иммунокорригирующий препарат бактериального происхождения

Таблица 1. Субпопуляционный состав лимфоцитов у детей с различной соматической патологией до и после рибомунилотерапии ($n = 67$)

Клетки	Основная группа ($n = 37$) до лечения $p < 0,05$	Основная группа ($n = 37$) 7 день лечения	Основная группа ($n = 37$) 60 день лечения	Группа сравнения ($n = 30$) $p < 0,05$	Норма
CD 3+ % Т-лимфоциты	$67,81 \pm 0,77$	$67,32 \pm 1,03$	$70,18 \pm 0,92$	$71,08 \pm 1,57$	60–80
CD 4+ % Т-хелперы	$40,42 \pm 1,20$	$42,97 \pm 1,13$	$47,29 \pm 0,96$	$35,56 \pm 1,21$	30–60
CD 8+ % Т-супрессоры	$23,95 \pm 0,80$	$23,78 \pm 0,66$	$23,02 \pm 0,52$	$33,85 \pm 1,77$	15–40
CD4+/CD8+ Соотношение	$1,75 \pm 0,06$	1,84	$2,09 \pm 0,06$	$1,16 \pm 0,09$	1–2,8
CD19, CD 20 % В-лимфоциты	$16,87 \pm 0,91$	$20,48 \pm 1,02$	$16,86 \pm 0,6$	$11,57 \pm 1,02$	7,1–21
CD16 % NK-киллеры	$12,79 \pm 0,61$	$11,4 \pm 50,39$	$12,27 \pm 0,32$	$11,33 \pm 1,48$	10,1–30

Рибомунил (Ribomunyl®), Pierre Fabre Medicament Production (Франция). Оральный прием данного препарата вызывает появление коммитированных клонов В-лимфоцитов, продуцирующих специфические защитные антитела, вызывающие стойкий местный иммунитет к возбудителям острых респираторных инфекций [11].

В качестве адьюванта в Рибомуниле используются протеклины клеточной мембраны *Klebsiella pneumoniae*. Данные полисахаридные комплексы обладают выраженной неспецифической иммуностимулирующей активностью, сопровождающейся активацией фагоцитирующих и антигенпрезентирующих клеток, NK-клеток и индукцией синтеза цитокинов (ИЛ-12, ИЛ-6, ИЛ-1, IFN- γ , TNF- α) [11, 12].

Учитывая вышеизложенное, следующим этапом нашей работы стало изучение показателей иммунного статуса и цитокинового профиля у ЧБД с различными хроническими соматическими заболеваниями до и после проведения иммунокорригирующей терапии. Препаратом выбора стал Рибомунил, обладающий действием как на местный

иммунитет, так и влияющий на активность Th1-клеток. Применение такого препарата не только позволит справиться с местным воспалением, но и поддержит баланс Th1/Th2-клеток.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 67 часто болеющих детей (6 и более эпизодов ОРЗ в год) с различными хроническими соматическими заболеваниями, вакцинированные однократно против гриппа в предэпидемический сезон. Возраст детей составил от 4 до 12 лет (медиана возраста — 6), мальчиков было — 37 (55,22%), девочек — 30 (44,78%).

В основную группу вошли 37 часто болеющих детей с патологией со стороны различных органов и систем, в группу сравнения вошли 30 часто болеющих детей с различной патологией ЦНС. Дети из основной группы получали препарат Рибомунил в дозе 750 мг перорально курсом 5 месяцев по схеме: 1 пакетик утром натощак, в первые 3 недели лечения ежедневно в первые 4 дня каждой неде-

Таблица 2. Содержание цитокинов в сыворотке крови (пг/мл) у детей с различной соматической патологией ($n = 62$)

	Цитокины	Основная группа ($n = 32$)			Дети из группы сравнения до лечения ($n = 30$)	Здоровые взрослые ($n = 39$)*
		До начала лечения	7 день препарата	60 день препарата		
Th 1	IL-2	$3,29 \pm 0,72$	$2,57 \pm 0,33$	$2,21 \pm 0,21$	$5,52 \pm 1,42$	$1,4 \pm 0,2$
	IFN- γ	$13,98 \pm 4,4$	$11,05 \pm 1,72$	$8,88 \pm 0,32$	$1,18 \pm 0,75$	$23,7 \pm 4,6$
	TNF- α	$1,86 \pm 0,13$	$1,7 \pm 0,04$	$1,62 \pm 0,05$	$3,39 \pm 0,93$	$18,0 \pm 2,4$
Th 2	IL-4	$3,31 \pm 0,69$	$2,57 \pm 0,22$	$2,4 \pm 0,19$	$3,16 \pm 1,23$	$1,3 \pm 0,1$
	IL-5	$1,11 \pm 0,07$	$0,98 \pm 0,03$	$1,0 \pm 0,06$	$2,22 \pm 0,97$	$1,4 \pm 0,1$
	IL-10	$2,46 \pm 1,72$	$1,61 \pm 1,01$	$1,62 \pm 1,28$	$2,57 \pm 0,29$	$1,3 \pm 0,1$
Провоспалительные	TNF- α	$1,86 \pm 0,13$	$1,7 \pm 0,04$	$1,62 \pm 0,05$	$3,39 \pm 0,93$	$18,0 \pm 2,4$
	IL-1 β	$0,76 \pm 0,1$	$0,65 \pm 0,05$	$0,57 \pm 0,035$	$2,04 \pm 0,49$	$20,3 \pm 2,5$
	IL-12p70	$10,98 \pm 2,79$	$8,18 \pm 1,12$	$3,07 \pm 0,62$	$3,07 \pm 0,62$	$6,3 \pm 1,0$
	IL-8	$2,82 \pm 0,22$	$2,33 \pm 0,13$	$2,15 \pm 0,1$	$6,03 \pm 1,17$	$1,9 \pm 0,2$
	IL-6	$2,93 \pm 1,25$	$2,06 \pm 0,48$	$1,5 \pm 0,12$	$0,68 \pm 0,12$	$3,3 \pm 0,6$
Противовоспалительные	IL-10	$2,46 \pm 1,72$	$1,61 \pm 1,01$	$1,62 \pm 1,28$	$2,57 \pm 0,29$	$1,3 \pm 0,1$
	IL-4	$3,31 \pm 0,69$	$2,57 \pm 0,22$	$2,4 \pm 0,19$	$3,16 \pm 1,23$	$1,3 \pm 0,1$
	IL-5	$1,11 \pm 0,07$	$0,98 \pm 0,03$	$1,0 \pm 0,06$	$2,22 \pm 0,97$	$1,4 \pm 0,1$

* — по данным журнала «Цитокины и Воспаление», 2005, Т. 4, № 2, с. 25

ли; в последующие 4 месяца — в первые 4 дня каждого месяца. Детям группы сравнения иммуномодулирующая терапия не назначалась.

Все дети были иммунизированы против гриппа инактивированной вакциной, зарегистрированной в России. Вакцину против гриппа вводили внутримышечно в наружную поверхность верхней трети плеча в объеме 0,5 мл.

До начала вакцинации и приема препарата Рибомунил, а также на 7 и 60 дни от начала иммуномодулирующей терапии у всех детей проводилось исследование клеточного иммунитета — субпопуляционного состава лимфоцитов методом проточной цитофлюориметрии с моноклональными антителами.

У 62 из 67 детей в сыворотке крови исследовался уровень 10 цитокинов до вакцинации и начала приема иммуномодулятора, а также у 32 из 37 детей, составивших основную группу наблюдения, после курса приема препарата Рибомунил на 7 и 60 дни от начала иммуномодулирующей терапии. Применялся метод проточной флюориметрии на двулучевом лазерном автоматическом анализаторе (Bio-Plex Protein Assay System, Bio-Rad, США). Исследовались уровни: IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 в пг/мл.

Обработка данных производилась на персональном компьютере с помощью пакета программ Statistica 7.

Результаты и их обсуждение

Анализ историй болезней детей выявил, что все 67 человек относились к группе ЧБД, из них детей с атопическими заболеваниями было 32, патологией ЛОР-органов — 39, патологии со стороны респираторного тракта — 35, ССС — 25, ЦНС — 38, мочевыделительной системы — 6, ЖКТ — 12.

Дети из основной группы наиболее часто страдали атопическим дерматитом (43,2%), бронхиальной астмой (2,94%). Также часто регистрировалась бронхолегочная патология, в том числе обструктивные бронхиты (13,51%), обструктивные ларинготрахеиты (62,16%), повторные бронхиты (32,43%). Патология ЦНС определялась у 9 человек, в том числе гипертензионно-гидроцефальный синдром (16,21%), эпилепсия (2,94%) и синдром малых мозговых дисфункций (5,40%).

В группе сравнения все дети были с умственной отсталостью, из них 46,67% с синдромом Дауна, 50% с задержкой психомоторного развития, 36,67% с симптоматической эпилепсией. Грубыми нарушениями речи страдало 66,67% детей, у 13,33% определялась микроцефалия.

Атопический дерматит диагностировался в 60% случаев, бронхиальная астма — в 20%, аллергический ринит — в 10% случаев. Во II группе обструктивные бронхиты регистрировались в 6,67%, частые повторные бронхиты — в 10%, хроническая пневмония — в 6,67% случаев.

У части детей регистрировалась сочетанная патология.

Показатели клеточного звена иммунитета (субпопуляционного состава лимфоцитов) до начала вакцинации против гриппа и курса иммуномодулирующей терапии и после представлены в таблице 1.

Как видно из данных таблицы 1, до начала рибомунилотерапии все показатели находились на нижней границе нормы. Особенно явно эта тенденция просматривалась у CD16 и в соотношении CD4/CD8.

Мы провели также исследование уровня 10 цитокинов в сыворотке крови у всех детей до вакцинации против гриппа и начала иммуномодулирующей терапии, а также у 32 детей — на 7 и 60 дни проведения рибомунилотерапии.

Оценка уровня цитокинов в сыворотке крови детей, показала, что концентрация большинства из них была сопоставима с таковыми у здоровых взрослых, за исключением основных провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IFN- γ , TNF- α).

Учитывая определяющую роль цитокинов в формировании иммунного ответа по тому или иному типу, мы разделили показатели уровня цитокинов на Th1 и Th2 регулирующие цитокины, а также на про- и противовоспалительные цитокины. Полученные данные представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, до начала рибомунилотерапии имело место повышение уровня ИЛ-2, ИЛ-4. Сниженный уровень ИФН- γ на фоне повышенного ИЛ-4 свидетельствует о преобладании Th2 иммунного ответа у детей с хроническими соматическими заболеваниями. Наши данные не противоречат результатам исследований Заплатникова А.Л., Илларионовой и др. [11, 13]. Кроме того, у часто болеющих детей с различной соматической патологией до начала рибомунилотерапии отмечалось снижение провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , запускающего реакции воспалительно-регуляторного каскада, что можно объяснить наличием длительного хронического воспалительного процесса, в конечном итоге истощающего местный и системный иммунитет. С другой стороны поддержание постоянного баланса Th1/Th2, в условиях хронического воспаления требует высокой концентрации цитокина ИЛ-12p70, который является важнейшим регулятором дифференцировки «наивных» Th-0 в Th-1. Значимое повышение ИЛ-8 как самого раннего провоспалительного цитокина и хемокина, выделяемого, в том числе, клетками мукозального иммунитета, так же объясняется наличием хронического местного воспаления. ИЛ-8 продуцируется тканевыми макрофагами и стимулирует дегрануляцию лейкоцитов, способствует миграции фагоцитов в очаг воспаления [14].

На 7 день приема препарата Рибомунил отмечалось снижение уровня интерлейкинов, подобная тенденция сохранялась и к 60-му дню приема препарата.

Заключение

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о сохранении баланса Th1/Th2-клеток у детей с хроническими соматическими заболеваниями, а также о поддержании баланса Th1/Th2 клеток при сохранении баланса Th1/Th2 клеток при сохранении баланса Th1/Th2 клеток при сохранении баланса Th1/Th2 клеток.

Тенденция к снижению цитокинов при сохранении баланса Th1/Th2 клеток говорит о благотворном влиянии препарата Рибомунил на иммунную систему и гомеостаз организма. Клиническая его эффективность проявляется снижением числа острых респираторных заболеваний и, как следствие, обострений хронических соматических заболеваний. Патогенетическое действие препарата Рибомунил заключается, с одной стороны, в стимуляции специ-

ческих и неспецифических факторов иммунитета, а с другой — в индукции снижения про- и противовоспалительных цитокинов, что в итоге приводит к разрешению местного воспаления и восстановлению местного иммунитета.

Литература:

1. Романцов М.Г. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей: Пособие для врачей педиатров, семейных врачей, студентов медицинских ВУЗов. — СПб., 2006. — 96 с.
2. Шамшева О.В. Особенности вакцинации детей с хроническими заболеваниями: Автореф. дисс. ... д.м.н. — Москва, 2001.
3. Место вакцинации против гриппа в календаре профилактических прививок России / О.В. Шамшева // Детские инфекции. — 2011. — Т.10, №1. — С. 25—32.
4. Клиническая характеристика дифтерийного вакцинального процесса у детей с хроническими заболеваниями / С.М. Харит и др. // Детский доктор. — 2001. — № 3. — С. 11—14.
5. Результаты многоцентрового исследования по оценке реактогенности вакцины Инфлювак в условиях массовой иммунизации против гриппа / Г.А. Ельшина и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2002. — № 3—4. — С. 51—55.
6. Вирусные и бактериальные инфекции у детей. Современная фармакотерапия / Под ред. М.Г. Романцова. — «Просвещение-Юг», Краснодар, 2013.
7. Соколов С.А. Показатели иммунного статуса, цитокинового профиля у часто болеющих детей и оптимизация подходов к профилактике ОРЗ / С.А. Соколов, О.В. Шамшева // Детские инфекции. — 2013. — Т. 12, №3. — С. 9—15.
8. Romagnani S. Immunologic influences on allergy and the TH1/TH2 balance // J. Allergy. Clin. Immunol. — 2004. — V. 113. — P. 395—400.
9. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 2002. — С. 301—303.
10. Изменения гуморальных и секреторных факторов защиты при иммунотерапии часто и длительно болеющих детей / В сборнике: Успехи клинической иммунологии и аллергологии / Под редакцией А.В. Караулова. — Москва, 2002. — С. 167—169.
11. Заплатников А.Л. Рибомунил: механизмы действия и клинико-иммунологическая эффективность. — Москва, 2002. — С. 21—34.
12. Коровина Н.А. Патогенетические основы применения и эффективность Рибомунилы у детей / Н.А.Коровина, А.Л.Заплатников // Вопр. совр. педиатрии. — 2002. — Т. 1, №2. — С.19—24.
13. Илларионова Т.Ю. Сравнительная оценка методов профилактики повторных респираторных инфекций у детей: Автореф. дисс. ... к.м.н. — Москва, 2013.
14. Г.Н. Дранник. Клиническая иммунология и аллергология. — Москва, 2002. — С. 48—81.

Оптимизация этиотропной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей

С. П. КОКОРЕВА, А. В. ТРУШКИНА, О. А. РАЗУВАЕВ

ГБОУ ВПО Воронежская медицинская государственная академия имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ, ОДКБ № 2

Изучена этиология и особенности клинических проявлений ОРВИ у детей в различные эпидемические сезоны. Показано, что в этиологической структуре ОРВИ с клиникой гриппоподобного синдрома (ГППС) в эпидемический сезон гриппа лидирует грипп (91,2%), при отсутствии в клинической картине ГППС в этот сезон преобладают ОРВИ другой этиологии (64,7%). В другие эпидемические сезоны вероятность гриппа при наличии ГППС 23,1%. Предложен дифференцированный подход к выбору противовирусных препаратов с учетом наличия клиники гриппоподобного синдрома, эпидемического сезона, возраста пациентов. Изучена эффективность препарата Анаферон детский в лечении детей с ОРВИ.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, дети, Анаферон детский, эффективность

Optimizing of etiotropic therapy of acute respiratory viral infections in children

S. P. Kokoreva, A. V. Trushkina, O. A. Razuvaev

Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko, Regional Children's Clinical Hospital №2

The etiology and clinical manifestations of SARS in children in different epidemic seasons are studied. It is shown that influenza takes a leading role (91,2 %) in the etiological structure of SARS with flu-like syndrome in the epidemic season. In the absence of clinical flu-like syndrome SARS of other etiologies (64,7 %) predominate. In other epidemic influenza seasons probability of the presence of flu-like syndrome is 23,1%. the authors suggest differentiated approach to the choice of antiviral drugs. Presence of flu-like syndrome, epidemic season, age of the patient should be considered. Efficacy of Anaferon drug for children is studied.

Key words: acute respiratory infections, children, Anaferon for children, efficiency

Контактная информация: Кокорева Светлана Петровна — д.м.н., доц., зав. каф. детских инфекционных болезней ВГМА; 394026, Воронеж, ул. 45-й Стрелковой дивизии, д. 64; (4732) 55-64-60

УДК 616.921.5

Проблема лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций у детей является одной из актуальных проблем педиатрии. В Российской Федерации в структуре детской инфекционной патологии на острые респираторные инфекции приходится до 90% заболеваний [1]. Это сезонные болезни, приводящие к развитию вспышек и эпидемий, что связано с высокой контагиозностью возбудителей и воздушно-капельным путем передачи. Чаще всего эпидемии простудных заболеваний возникают в

больших городах индустриально развитых стран, это объясняется большой плотностью населения, высоким количеством контактов между людьми, неполноценным и несбалансированным питанием и плохой экологией [2]. Ежегодная смертность от ОРВИ в мире, по данным ВОЗ, составляет почти 4,5 млн человек. По данным нашего стационара, за последние 5 лет число госпитализированных детей с диагнозом ОРВИ выросло на 30%, что связано не столько с ростом заболеваемости респираторными инфек-